

評価会議報告書

ヒト表皮モデルを用いた皮膚腐食性試験代替法

JaCVAM 評価会議

令和3年(2021年)12月7日

JaCVAM 評価会議

西川 秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター/済生会宇都宮病院) : 座長
板垣 宏 (ITACS コンサルティング)
中村 りこ (独立行政法人 製品評価技術基盤機構) *
西村 次平 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)
平林 容子 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター)
松本 一彦 (名古屋市立大学大学院)

* : 資料編纂委員会の委員でもある

任期 : 令和2年4月1日～令和4年3月31日

略語

EURL ECVAM :	European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing (欧州代替法評価センター)
GHS :	Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (化学 品の分類および表示に関する世界調和システム)
JaCVAM :	Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (日本動物実験代替法評価センター)
MTT :	3- (4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide
OECD :	Organisation for Economic Co-operation and Development (経済協力開発機構)
SCT :	Skin Corrosive Test (皮膚腐食性試験)
TG :	Test Guideline (試験法ガイドライン)
UN :	United Nations (国際連合)

JaCVAM 評価会議は、腐食性試験資料編纂委員会により作成された「ヒト表皮モデルを用いた皮膚腐食性試験代替法評価報告書」¹⁾をもとに本試験法の科学的妥当性、社会的および行政的な受け入れについて検討した。

1. 試験法の定義

名称：ヒト表皮モデルを用いた皮膚腐食性試験代替法

代替する対象毒性試験：ウサギを用いる皮膚腐食性試験²⁾

試験法の概略：

本試験法では、ウサギ皮膚の代わりに角質層を有する3次元再構築ヒト表皮モデル(以下、表皮モデル)を用い、被験物質が角質層下の表皮細胞層に対し細胞毒性を示す能力を評価する。表皮モデル表面に被験物質を一定時間適用した後洗浄し、表皮細胞の生存率を MTT の還元量から求め、皮膚腐食性を判定する。

試験法の科学的妥当性：

本試験法は、日本で開発された表皮モデルを用いた LabCyte EPI-MODEL24 SCT であり、JaCVAM によるバリデーション研究とそれに続く第三者評価により、実験動物を用いた皮膚腐食性試験の代替法として科学的に妥当であると報告されている^{3,4)}。EURL ECVAM でバリデートされた EpiSkinTMおよび EpiDermTM SCT と同様^{5,6)}、OECD TG431 にて承認されている⁷⁾。JaCVAM 皮膚腐食性試験資料編纂委員会では、現在まで公開されている情報⁸⁻¹¹⁾ および先に評価された表皮モデルを用いた皮膚腐食性試験代替法と同様に、LabCyte EPI-MODEL24 SCT の科学的妥当性について評価した。その結果、本試験法は、「腐食性物質が角質層の傷害または角質層への吸収を経て下層の表皮細胞に対し毒性を示す」という皮膚腐食性発現機序に基づき、細胞への毒性を指標にしたものであり、原理的にも妥当であると判断された。

2. 目的とする物質又は製品の毒性を評価する試験法としての、社会的受け入れ性および行政上の利用の可能性

社会的受け入れ性：

本試験法は、通常の培養技術を習熟した施設であれば実施できる試験法であり、OECD TG431で承認された市販されている表皮モデルは他にもあるが、本モデルは国産であり、入手が容易であるとともに、コストも安い。また、生きた動物を用いないという点で、3Rs の精神に合致しており、社会的受け入れ性は高い。

行政上の利用性：

本試験法において陽性の結果が得られた場合、被験物質を腐食性物質(国連 GHS 分類における区分 1)¹²⁾と判定することは可能である。国連 GHS 細区分を考慮した評価においても、LabCyte EPI-MODEL24 SCT は、EpiSkinTMおよび EpiDermTM SCT と同様に評価できる

試験法である。なお、本試験法の利用にあたっては、適用範囲を十分に配慮した上で使用されるべきである。

参考文献

- 1) JaCVAM 腐食性試験資料編纂委員会：評価報告書 ヒト表皮モデルを用いた皮膚腐食性試験代替法(2021年12月7日)
- 2) OECD, Guideline for the testing of chemicals. 404, Acute Dermal Irritation/Corrosion 2015.
- 3) JaCVAM Validation Management Team, Validation Study for *in vitro* skin corrosion test method using reconstructed human epidermal tissue LabCyte EPI-MODEL24. 2019.
- 4) JaCVAM, Peer Review Panel Evaluation of the Performance-based Validation Study on the LabCyte EPI-Model24 *in vitro* skin corrosion test method as a me-too test method according to OECD GD 219 and falling within the OECD TG 431, 2018.
- 5) ECVAM, Statement on the scientific validity of the Episkin test (An *in vitro* test for skin corrosivity) 1998.
- 6) ECVAM, Statement on the Application of the Epidermtm Human Skin Model for Skin Corrosivity Testing 2000.
- 7) OECD, Guideline for the testing of chemicals. 431, *In Vitro* Skin Corrosion: Human skin model test. 2016.
- 8) ICCVAM, NIH Publication No.02-4502 ICCVAM Evaluation of Episkin™, EpiDerm™ (EPI-200), and the Rat Skin Transcutaneous Electrical Resistance (TER) Assay: *In Vitro* Test Methods for Assessing Dermal Corrosivity Potential of Chemicals 2002.
- 9) OECD, Series on Testing and Assessment No. 190 Summary Document on the Statistical Performance of Methods in OECD Test Guideline 431 for Sub-Categorisation, in Series on Testing and Assessment. 2013.
- 10) OECD, Series on Testing & Assessment No. 203, Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment (IATA) for Skin Corrosion and Irritation. 2014.
- 11) OECD, Series on Testing & Assessment No. 219 Performance Standards for the Assessment of Proposed Similar or Modified *In Vitro* Reconstructed Human Epidermis (RhE) Test Methods for Skin Corrosion Testing as Described in TG 431. 2015.
- 12) GHS 関係省庁連絡会議仮訳, 化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS)改訂 8 版. 化学工業日報社, 東京, 2020.